

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

REVISÃO DOS OSTEOSSARCOMAS, ILUSTRADA COM UM CASO CLÍNICO

Bruna Sofia Andrade Martins Paiva Vieira^a

Orientador

Maria da Glória da Silva Ferreira^b

Co-Orientador

Franklim Peixoto Marques^c

^a Aluna do 6º ano Profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; número do aluno: 201002417; endereço eletrónico: brunasofiavieira@gmail.com

^b Docente externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; assistente hospitalar graduada do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

^c Ex Professor Auxiliar do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; assistente hospitalar graduado

Agradecimentos

Agradeço à Dr.^a Glória Ferreira por todo o apoio disponibilizado para que conseguisse concretizar este projeto.

Queria também agradecer, especialmente, ao Dr. Franklim Marques, por ter sido incansável nesta jornada, por esclarecer as minhas dúvidas e me guiar neste pequeno grande mundo que são os osteossarcomas.

À Dr.^a Áurea Almeida e à Enfermeira Supervisora Fernanda Lopes, agradeço todo o suporte e disponibilidade ao longo deste percurso.

Por último, quero agradecer aos meus amigos, aos meus pais, ao meu irmão e a quem me inspira diariamente a ter força e coragem. Muito obrigada!

Resumo

Introdução: Os cancros primários do osso são neoplasias muito raras sendo responsáveis por cerca de 0,2% de todos os cancros. O osteossarcoma é o tumor ósseo que mais frequentemente afeta crianças, adolescentes e adultos jovens. Antes de 1970 o tratamento primário consistia em ressecção cirúrgica. A introdução da quimioterapia levou a um dramático melhoramento no prognóstico sobretudo nos doentes com doença localizada.

Objetivo: Pretende-se com esta revisão avaliar o estado atual do paradigma do estudo e terapia do osteossarcoma, e prestativas de investigação futura. Este estudo será ilustrado com um caso clínico de um doente, seguido no Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António, em que a aplicação do estado da arte resultou no sucesso terapêutico.

Desenvolvimento: Controvérsia quanto à combinação de quimioterapia ideal persiste por causa dos resultados muitas vezes divergentes e falta de estudos randomizados. Contudo, estudo de grandes grupos cooperativos e colaboração internacional têm demonstrado que os regimes mais efetivos incluem metotrexato em altas doses, doxorrubicina e cisplatina. A introdução de agentes biológicos tais como o muramil tripéptido e o uso de agentes citostáticos adicionais tais como ifosfamida não têm definidamente melhorado a sobrevida de doentes com osteossarcoma. Esforços de colaboração, para aumentar a compreensão da biologia dos osteossarcomas e o uso de modelos pré-clínicos para testar novos agentes, são críticos para identificar vias para melhorar o prognóstico dos doentes.

Conclusão: Conclui-se da atualidade e impacto desta patologia em termos do tumor sólido com maior prevalência no jovem, com alto potencial curativo na doença localizada. Para isso é necessário um diagnóstico precoce, estadiamento adequado e célere, decisões terapêuticas multidisciplinares e tratamento atempado segundo o estado da arte atual. A investigação das vias condutoras e terapêuticas dirigidas é fundamental para avanços na doença disseminada, por enquanto ainda com prognóstico reservado.

Palavras-chave: osteossarcoma, cancro do osso, cirurgia conservadora, quimioterapia, investigação, revisão

Abstract

Introduction: Primary bone cancers are very rare neoplasms that account for about 0.2% of all cancers. Osteosarcoma is the bone tumor that most often affects children, adolescents and young adults. Before 1970, the main form of treatment was surgical resection. The introduction of chemotherapy led to a dramatic improvement in the prognosis specially in patients with localized disease.

Objective: It's intended with this review assess the state of art of the paradigm of study and osteosarcoma's therapy and perspective for future research. This review will be illustrated with a clinical case of a patient, followed in the Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, where the application of state of the art resulted in therapeutic success.

Discussion: Controversy about the ideal combination of chemotherapy persists due to frequently divergent results and lack of randomized studies. However, large cooperative study groups and international collaboration have shown that the most effective schemes include high-dose methotrexate, doxorubicin and cisplatin. The introduction of biological agents such as muramyl tripeptide, and the use of additional cytostatic agents such as ifosfamide have not definitely improved the survival of patients with osteosarcoma. Collaborative efforts to increase understanding of the biology of osteosarcoma and the use of preclinical models to test new agents are critical to identify the path toward improving patients's prognosis.

Conclusion: This pathology is the most prevalent solid tumor in children, adolescents and young adults and demonstrates a high potential of cure in its localized form. To achieve this objective, an early diagnosis is key, as is adequate and fast staging, multidisciplinary therapeutics and timely treatment following the current state of the art. An investigation of pathways and molecularly targeted therapies is fundamental for advances in the treatment of disseminated disease, which currently still carries a stark prognosis.

Key-words: osteosarcoma, bone cancer, conservative surgery, chemotherapy, research, review

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Siglas	vi
Introdução	7
Etiologia/Fatores de Risco.....	8
Diagnóstico e Estadiamento	9
Tratamento.....	12
Cirurgia.....	13
Quimioterapia	14
Doença metastática e recidiva	19
Fatores de Prognóstico	21
Futuro	23
Caso Clínico	24
Discussão.....	25
Referências Bibliográficas.....	28
Anexos.....	42

Siglas

ADN – ácido desoxirribonucleico

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

Anti-RANKL – anti - *receptor activator of nuclear factor κ B ligand*

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

CCM – cirurgia conservadora de membro

EMA – *European Medicine Agency*

EU27 – União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

HDT/SCT – *high-dose therapy/ stem-cell transplantation*

HGO – osteossarcoma de alto grau

IMC – índice de massa corporal

MAP – metotrexato em altas doses + doxorrubicina + cisplatina

MAPI - metotrexato em altas doses + doxorrubicina + cisplatina + ifosfamida

MIOS – *Multi-Institutional Osteosarcoma Study*

MSTS – *Musculoskeletal Tumor Society*

MTP-PE – muramil tripéptido fosfatidiletanolamina

PegIFN alfa-2b – interferão alfa-2b peguilado

PET-RM - tomografia emissão de positrões e ressonância magnética

PET-TC – tomografia emissão de positrões e tomografia computadorizada

PPTP - *Pediatric Preclinical Testing Program*

RM – ressonância magnética

RM-CI – ressonância magnética de corpo inteiro

RX – radiografia

SG – sobrevivência global

SLD – sobrevivência livre de doença

SLE – sobrevivência livre de eventos

TC – tomografia computadorizada

TC-TAP – tomografia computadorizada do tórax, abdómen e pélvis

uPA – urokinase plasminogen activator

uPAR - urokinase plasminogen activator receptor

VEGF – fator de crescimento endotelial vascular

WHO – *World Health Organization*

Introdução

O osteossarcoma é o tumor ósseo primário mais comum, que ocorre geralmente em adolescentes e adultos jovens, com uma idade mediana de 20 anos, mas pode afetar pessoas de todas as idades(1-5).

A incidência do osteossarcoma na população em geral é 2-3/milhão/ano, correspondente a uma incidência estandardizada para a idade de 5,2/milhão(6), sendo por isso uma neoplasia rara. A incidência é superior na adolescência (8-11/milhão/ano entre os 15-19 anos), correspondendo a mais de 10% de todos os cancros sólidos nesta faixa etária(6-9). É responsável por cerca de 5% das neoplasias pediátricas e 20% de todas as neoplasias ósseas primárias(10). Os homens são 1,4 vezes mais afetados que as mulheres, exceto durante a primeira década de vida(4, 8, 9, 11, 12). Na União Europeia (EU27), são diagnosticados cerca de 1135 novos casos por ano(11, 13) e nos Estados Unidos da América (EUA) cerca de 1030(14).

Embora a incidência do osteossarcoma primário atinja um pico durante a adolescência, um segundo pico ocorre por volta da sexta a sétima década de vida, com uma menor magnitude quando comparado com o da adolescência(2, 5, 12). Nestas idades mais avançadas, o osteossarcoma está geralmente associado a Doença de *Paget* ou radioterapia prévia(15). Raramente, o osteossarcoma ocorre em crianças com menos de 5 anos.

No jovem sensivelmente 50% dos osteossarcomas surgem à volta do joelho, no fémur distal, tibia proximal ou perónio proximal; 10% no fémur médio ou proximal e 9% no úmero proximal(1, 5, 16). Entre adultos mais velhos, os osteossarcomas ocorrem mais provavelmente no esqueleto axial e em áreas previamente irradiadas ou com anormalidades ósseas subjacentes(17).

No que concerne à histologia, de uma forma ampla, os osteossarcomas são classificados em 3 subtipos: intramedulares, superficiais (periosteal e parosteal) e extraesqueléticos(18). Mais de 90% são tumores malignos de alto grau(16). O denominado osteossarcoma convencional ou clássico engloba perto de 80% dos casos e trata-se de um osteossarcoma intramedular de alto grau. Os intramedulares de baixo grau compreendem apenas a 2% dos casos(18).

O osteossarcoma é a segunda causa de morte por cancro na infância e adolescência, devido ao seu alto potencial metastático(10). A taxa de mortalidade está a diminuir cerca de 1.3% ao ano(15).

Etiologia/Fatores de Risco

Na maioria dos casos a etiologia do osteossarcoma, permanece desconhecida, sem nenhuma causa genética ou ambiental identificável(8).

Síndromes de predisposição genética hereditária estão associadas com uma pequena percentagem dos osteossarcomas. Estudos dessas doenças raras têm fornecido ensinamentos na sua patogénese molecular e o rastreio de famílias de alto risco e vigilância dos indivíduos afetados pode permitir o diagnóstico precoce e tratamentos mais efetivos.

A síndrome de *Li-Fraumeni* caracterizada por mutação no gene *TP53*, o retinoblastoma hereditário caracterizado por mutação no gene *retinoblastoma RB1*, e síndromes de predisposição genética hereditários caracterizados por mutações nos genes da *helicase* do ADN (ácido desoxirribonucleico) tais como síndrome de *Rothmund Thomson II* com mutação no gene *RecQL4*, síndrome *RAPADILINO* com mutação no gene *REQ4*, síndrome de *Werner* com mutação no gene *WRN*, o *Bloom Syndrome* com mutação no gene *BLM* e o *Diamond Blackfan Anemia* com mutações dos genes da proteína da ribossoma, estão associados com alto risco de desenvolvimento de osteossarcoma(8, 19, 20).

A exposição prévia a radioterapia e tratamentos com agentes alquilantes são fatores de risco. Menos de 1% dos doentes com Doença de *Paget* desenvolvem osteossarcoma(8, 16, 21).

Embora as células de origem dos osteossarcomas são desconhecidas, os estudos atuais apontam para *stem cell* mesenquimatosas(20).

Grandes esforços têm sido feitos para definir a biologia dos osteossarcomas na esperança de desenvolver terapêuticas derivadas desta informação. A combinação da complexidade do genoma do osteossarcoma com a baixa incidência destes tumores é um obstáculo à investigação da sua biologia. Dado o espectro de subtipos de osteossarcomas é claro que há significativa diferença biológica entre os subtipos. Esta complexidade biológica associada com a falta de lesão percussora óbvia torna difícil definir os eventos iniciais na formação do osteossarcoma. Alterações no p53 são invariáveis, e alterações na via *RB* são quase invariáveis. Esta informação, junta com o facto que os doentes com síndrome de *Li-Fraumeni*, com anormalidades *germline* p53 e os doentes com retinoblastoma hereditário, com alterações *germline* *RB* são predispostos a osteossarcomas, implica estas vias centrais na patogénese dos osteossarcomas. Nos estudos de sequenciação genómica em osteossarcomas, regiões de hipermutação chamadas *kataegis* são frequentes(22). Embora alterações no p53 e *Rb* resultem em instabilidade genética, não é claro se toda a complexidade deriva destas alterações. Um grande estudo associado de todo o genoma

identificou dois *loci* associados com o desenvolvimento do osteossarcoma, nenhum dos quais tinha clara relação com estas vias(23). Dada a complexidade do genoma do osteossarcoma de alto grau (HGO) é certo que estas alterações estruturais altamente diversas e numéricas exercem efeitos biológicos diversos(16, 20, 24). A acumulação de dados biológicos suficientes para ultrapassar esta grande complexidade requer grandes estudos colaborativos como o TARGET (*The National Cancer Institute's Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments*)(25).

Na última década, várias vias de sinalização têm sido associadas à tumorigênese no osteossarcoma, como por exemplo a via de Wnt e Notch. Ultimamente, também a desregulação dos microRNAs (miRNA's) - RNAs não codificantes que participam na regulação pós-transcrição do gene e expressão da proteína - têm demonstrado um papel no ciclo celular (miR-34), na metastização (miR-21 e miR-143) e na resistência à quimioterapia (miR-140 e miR-215)(20). Mais recentemente foram também identificados o miR-27a e o miR-26a(26). A diminuição da expressão do miR-26a tem sido reportada estar associada com a agressividade do tumor e metastização, e assim um pior prognóstico. A expressão do miR-27a, pode estar aumentada no osteossarcoma e o seu grau de expressão aumentado associado a maior progressão da doença e metastização. Assim, no futuro ambos poderão ter potencial clínico como biomarcadores de diagnóstico/prognóstico não invasivo, nos doentes com osteossarcoma(26, 27).

Diagnóstico e Estadiamento

Todos os casos suspeitos de neoplasia óssea devem ser discutidos por uma equipa multidisciplinar especialista na abordagem desta patologia, composta por radiologista, patologista, cirurgião, radioterapeuta e oncologista médico, com o objetivo primordial de minimizar os riscos de erros no diagnóstico, estadiamento, prognóstico e tratamento(9, 18).

Os sintomas do osteossarcoma não são específicos, cerca de 70% dos doentes queixam-se unicamente de dor e apenas 25% têm dor e tumefação à apresentação. Os restantes apresentam-se com uma massa não dolorosa(16).

Uma dor não-mecânica óssea persistente por algumas semanas deve aumentar a suspeita e levar à investigação imediata da sua causa(9, 28). Em geral, inicialmente a dor é intermitente, o que por vezes atrasa o diagnóstico por se tratar de uma sintomatologia passível de ser interpretada como associada ao desenvolvimento ósseo(18), principalmente quando surge nas regiões pélvica, abdominal e torácica(29).

Sinais sistêmicos como febre, mal-estar, emagrecimento e indicadores de doença inflamatória crônica podem surgir em estádios avançados ou doença metastática(29).

Uma fratura recente não deve excluir a hipótese de uma neoplasia maligna, visto que cerca de 8% têm fratura patológica ao diagnóstico(9, 16).

Para a investigação clínica, o primeiro exame a realizar é uma radiografia (RX) simples de duas incidências, uma vez que um sarcoma ósseo é quase sempre distinguível pela radiografia. Caso esta não permita excluir malignidade, deve-se optar seguidamente pela ressonância magnética (RM) do local afetado, englobando as articulações adjacentes. A tomografia computadorizada (TC) está reservada para problemas diagnósticos ou situações clínicas de dúvida, a fim de visualizar de forma mais clara, calcificações, deformação do periósteo, destruição cortical ou envolvimento dos tecidos moles(9, 28).

A suspeita de um tumor ósseo maligno, num doente com uma lesão sintomática, muitas vezes começa com uma lesão mal marginada vista num meio de imagem. Em doentes com menos de 40 anos, uma lesão óssea sintomática agressiva tem um risco significativo de ser um tumor ósseo maligno primário e deve ser referenciado para ortopedista experiente em doenças oncológicas antes de futura investigação. Em doentes com 40 ou mais anos, uma TC do tórax, abdómen e pélvis (TC-TAP), cintilografia óssea, mamografia e outros meios de imagem como clinicamente indicado devem ser realizados se a radiografia não sugere um diagnóstico específico(30).

A RM continua a ser o meio de imagem mais indicado para avaliar com maior precisão a localização do tumor, bem como a sua extensão no osso e medula óssea, invasão dos tecidos moles, a presença de *skip metastasis* e a sua proximidade a estruturas neurovasculares.

Todos os doentes com suspeita de sarcoma ósseo devem fazer estudos para estadiamento completo antes da biópsia.

A investigação de estadiamento devem incluir cintilografia óssea e radiografia e/ou TC do tórax, além dos meios de investigação local, por serem os locais de metastização mais frequentes(16, 28, 31).

Outros meios de imagem, como RM de corpo inteiro (RM-CI)(32, 33) e tomografia de emissão de positrões (PET/TC ou PET/RM)(34, 35), são meios de imagem promissores, mas ainda estão sob investigação para estadiamento e avaliação de resposta ao tratamento. Exames imagiológicos adicionais devem ser efetuados em casos de dúvidas, a fim de se fazer o estadiamento exato(28).

No diagnóstico, bem como durante o tratamento sistêmico e seguimento, devem ser feitas análises sanguíneas periódicas, incluindo hemograma, perfil hepático, função renal e ionograma(18, 36). A fosfatase alcalina (FA) e a desidrogenase láctica (DHL) têm um valor prognóstico e papel útil no seguimento(9, 28).

Doentes em idade fértil, que irão fazer quimioterapia, devem ter uma consulta de aconselhamento de fertilidade com vista a discutir a criopreservação de espermatozoides ou ovócitos, na medida em que diversos agentes antineoplásicos estão associados a um risco moderado ou elevado de toxicidade na função reprodutora(36).

Tendo em conta que os regimes quimioterápicos do osteossarcoma podem ter toxicidade cardíaca, auditiva, hepática e renal, deve ser feita uma avaliação das funções de base, com ecocardiograma, audiograma e função hepática e renal(8, 9).

A biópsia é o *gold-standard* para confirmação do diagnóstico do sarcoma ósseo. Existem duas modalidades, a percutânea (biópsia cilíndrica ou por agulha fina) e a aberta (incisional)(37, 38). A biópsia aberta permite obter uma amostra de maior tamanho, que é útil para estudos adicionais tais como imunohistoquímica ou citogenéticos(39). Os avanços recentes nas técnicas de imagem têm levado ao aumento do uso da biópsia percutânea guiada por imagem para o diagnóstico de tumores ósseos primários ou secundários. A biópsia cilíndrica por agulha tem uma taxa de exatidão de 88% a 96%, quando uma amostra adequada é obtida, necessita apenas de anestesia local com ou sem sedação, e é acompanhada de menor morbilidade e custos(40-43). A biópsia aberta praticamente está reservada para quando a biópsia percutânea não é diagnóstica ou são necessários estudos adicionais que não podem ser efetuados na amostra cilíndrica(28). Embora o risco de sementeira do tumor não é significativo com a biópsia por agulha fina, esta não está indicada no diagnóstico de lesões primárias do osso visto a exatidão diagnóstica é menor do que a da biópsia cilíndrica(44, 45).

Ambas as técnicas estão associadas a risco de recorrência local, por contaminação do trajeto da biópsia, se este não for removido em bloco durante a ressecção tumoral, embora este risco seja menor com a biópsia cilíndrica(18). A biópsia deve ser realizada no centro que fará o tratamento definitivo, pois o local da biópsia e trajeto são críticos no planeamento da cirurgia conservadora de membro (CCM) e o não seguimento dos procedimentos apropriados pode levar a resultados adversos para o doente(37, 46).

Durante o procedimento é fundamental contaminar o menos possível os tecidos normais, deve-se obter amostras das áreas representativas do tumor para histologia, enviar as amostras ao anatomopatologista e para outros estudos se recomendado, com informação sobre o local do tumor e o resumo da história clínica. Amostras devem ser enviadas para

cultura microbiológica, sempre que a hipótese de infecção não possa ser excluída com segurança(9, 28)

Biópsias adicionais, de locais suspeitos detetados nos exames de estadiamento, devem ser feitas a fim de se obter o estadiamento exato e assim, selecionar e seriar as diferentes opções de tratamento mais adequadas para cada doente (28).

As características histológicas do tumor, tal como o tipo e o subtipo, devem ser descritas de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (2013 *World Health Organization (WHO) Classification*)(9, 28).

Atualmente existem dois sistemas de estadiamento para os sarcomas ósseos e dos tecidos moles, mas não há consenso de qual o mais adequado(9). A classificação de estadiamento *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* [Anexos – Tabela 1 e 2] é baseada no grau histológico do tumor (G), no tamanho (T) e na presença de metástases regionais (N) e/ou metástases à distância (M)(47). A *Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)* [Anexos – Tabela 3] desenvolveu outro sistema de estadiamento para sarcomas ósseos e tecidos moles, o *Surgical Staging System*(48). Este sistema estratifica os tumores pelo grau do tumor (G), a extensão local (T) e a presença/ausência de metástases regionais ou à distância (M). Pode ser usado como complemento ao sistema de estadiamento AJCC(18, 28).

Tratamento

A abordagem terapêutica do osteossarcoma depende essencialmente do seu grau de diferenciação nuclear. O HGO de malignidade, que constitui quase 75% destes tumores(49), o tratamento curativo inclui quimioterapia perioperatória e cirurgia(9, 18). O tratamento atual compreende quimioterapia neoadjuvante seguida pela ressecção cirúrgica de toda a doença detetável (incluindo metástases ressecáveis) e quimioterapia adjuvante, preferencialmente dentro do contexto de ensaios clínicos(50, 51).

O benefício da adição da quimioterapia à cirurgia foi inicialmente demonstrado pelo estudo *Multi-Institutional Osteosarcoma Study (MIOS)*(52), realizado entre 1982 e 1984, que mostrou uma sobrevivência aos 6 anos de 11% para os doentes tratados apenas com cirurgia e de 61% para os tratados com cirurgia e quimioterapia adjuvante.

A maior parte dos protocolos atuais de quimioterapia incluem um período de quimioterapia pré-operatória, embora não esteja provado o seu benefício na sobrevivência global(SG) em relação à quimioterapia pós-operatória isolada(50, 53, 54). A quimioterapia neoadjuvante tornou-se *standard*, pela vantagem de permitir tempo adicional para planeamento da cirurgia, nomeadamente preparação de endopróteses por medida, promover a demarcação do tumor,

facilitando a ressecção cirúrgica com margens livres e permitir avaliar a resposta histológica do tumor à quimioterapia e potencialmente modificar a quimioterapia pós-operatória de acordo com a resposta(28, 50, 55).

O tratamento multimodal com poliquimioterapia neoadjuvante e adjuvante, intercalado com ressecção cirúrgica completa melhorou o prognóstico destes doentes, com taxas de “cura” atuais de cerca de 75% dos doentes com doença não metastizada(9, 18, 56, 57).

Ensaio clínico estão atualmente em curso para avaliar se alterar a quimioterapia pós-operatória em maus respondedores à quimioterapia pré-operatória melhora o prognóstico.

O osteossarcoma central de baixo grau e o parosteal são neoplasias com menor potencial metastático, e são tratadas apenas com cirurgia.

Embora a quimioterapia tem sido usada no osteossarcoma periosteal, nenhum benefício foi observado em duas análises retrospectivas(58, 59). A quimioterapia deve ficar reservada para casos em que a análise da peça operatória revela HGO.

Abordagens terapêuticas suplementares como radioterapia, quimio-embolização, angio-embolização, ablação térmica, ablação por radiofrequência e crioterapia estão em investigação(51).

Cirurgia

Até 1970, a cirurgia habitual nos sarcomas ósseos era a amputação e a maioria dos doentes falecia por doença metastática. Nos anos 70, com a evolução das técnicas de imagem axial, a introdução da quimioterapia, bem como avanços nas técnicas cirúrgicas, *design* dos implantes e viabilidade de aloenxertos, a CCM tornou-se uma realidade sem comprometer a eficácia(28).

Estudos comparando a amputação com a CCM, em doentes com HGO não metastático, não demonstraram haver diferença significativa, nas taxas de sobrevivência e de recidiva local(60, 61).

A excisão deve ser larga, removendo o tumor com segurança e ainda preservar o máximo de função, o que em determinados casos só é possível com a amputação(18, 62). As áreas onde há suspeita de margens estreitas devem ser marcadas na peça cirúrgica enviada para o patologista.

A cirurgia intralesional deve ser evitada, pelo maior risco de recidiva local, mesmo que o doente receba quimioterapia ou radioterapia associada. Nestas situações está indicado a re-excisão se tecnicamente possível(9, 28), com ou sem radioterapia(63).

A presença de fratura patológica não requer necessariamente que se opte pela amputação, já que a quimioterapia neoadjuvante, em tumores sensíveis, pode provocar a contração do hematoma da fratura e permitir a ressecção do tumor e dos tecidos moles envolventes(64). Em doentes com má resposta à quimioterapia ou tumores improváveis de responderem favoravelmente à quimioterapia, deve ser considerada a cirurgia precoce com margens alargadas, e em alguns casos mesmo a amputação(9, 65).

A CCM, geralmente, é considerada a melhor alternativa em termos cirúrgicos, com vários estudos a referir superioridade nos resultados funcionais. Contudo, a análise destes estudos é dificultada pelas diferenças metodológicas entre os diversos estudos e pelo facto de avaliarem a função e qualidade de vida durante curtos períodos, sendo que a maioria dos doentes têm uma esperança média de vida elevada. Uma meta-análise recente, com seis estudos de elevada qualidade, mostrou que tanto a amputação como a CCM apresentam resultados funcionais e de qualidade de vida semelhantes, em doentes com osteossarcoma dos membros inferiores(66).

A localização axial dos tumores constitui um verdadeiro desafio à cirurgia, não só pelo risco de recidiva local como também pelas frequentes complicações após reconstrução(8).

Após a quimioterapia neoadjuvante e com vista ao planeamento da cirurgia, deve-se fazer uma reavaliação imagiológica do tumor primário. A quimioterapia pode diminuir o edema tumoral, que é um sinal de boa resposta ao tratamento(67). A RM é a técnica de escolha, pois é a que melhor permite delimitar o tumor das outras estruturas(9, 16, 36). Um estudo de investigação Canadano publicado em 2012(68), com o objetivo de avaliar os efeitos da quimioterapia neoadjuvante nas imagens de RM, com vista a planear o ato cirúrgico, revelou que não havia evidência de suporte, nos 24 casos analisados, que a quimioterapia neoadjuvante resulte em planeamentos de cirurgias menos radicais. O pequeno número de doentes neste estudo não permite tirar conclusões definitivas e a reavaliação de outros argumentos para a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada.

A excisão larga é o tratamento primário recomendado para doentes com osteossarcoma de baixo grau, quer intramedular ou superficial, e para tumores periosteais(58, 59).

De uma forma geral, está recomendada a avaliação por um fisiatra, de modo a prescrever um programa de reabilitação adequado(18).

Quimioterapia

O metotrexato em altas doses (HDMTX), cisplatina (P), doxorrubicina (A), ifosfamida (I) e etoposido (E) são ativos no osteossarcoma(69-72). O tratamento multimodalidade do HGO

localizado, incluindo quimioterapia e cirurgia, aumentaram a sobrevivência livre de doença (SLD) aos 5 anos de 10-20% para 65-70%(73). Os resultados a longo prazo para doentes com HGO melhoraram com a introdução da quimioterapia sistémica, mas progressos subsequentes não têm sido significativos. O principal problema, ainda não resolvido, é o mau prognóstico para a doença metastática ou recidiva, e para doentes com doença axial.

A combinação MAP (metotrexato em altas doses, doxorrubicina e cisplatina) é a quimioterapia mais utilizada, tanto em terapêutica neoadjuvante como adjuvante(9, 24, 72). O período total de tratamento habitual é de 6 a 10 meses, com 8-10 semanas de quimioterapia neoadjuvante, seguida de ressecção cirurgia com um curto período de tempo para permitir a recuperação da ferida e 12-20 semanas de quimioterapia adjuvante(9, 55, 72, 74).

Ao longo dos anos, foram várias as combinações de agentes investigadas, geralmente com 3 ou mais fármacos. Os estudos mais recentes mostraram que uma quimioterapia intensiva e curta baseada na cisplatina e doxorrubicina com ou sem HDMTX e/ou ifosfamida tem bons resultados a longo-termo, similares aos atingidos com regimes de quimioterapias mais complexas(56, 57, 69, 71, 75-78).

A ifosfamida tem sido extensamente investigada, em vários regimes multimodais, com e sem etoposido associado, mas os resultados mantêm-se controversos(73).

O estudo INT-0133, que comparou o regime de 3 agentes (MAP) com um de 4 agentes (MAPI), em doentes com osteossarcoma ressecável não metastático, não mostrou diferença significativa na sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de eventos (SLE) aos 6 anos (SG 74% e 70% e SLE 63% e 64%, respetivamente)(57).

A extensão da resposta histológica à quimioterapia pré-operatória, avaliada pela percentagem de necrose tumoral na peça operatória, com mais de 90% indicando boa resposta, é preditiva de sobrevida independentemente da quimioterapia administrada após a cirurgia(62, 79-83).

Em 2001, 4 grupos de investigação internacionais concordaram em colaborar com o objetivo de obter estudos do osteossarcoma de uma forma mais rápida. Foi assim criado o EURAMOS (*European and American Osteosarcoma Study Group*), constituído pelo *Children's Oncology Group*, *Cooperative Osteosarcoma Study Group of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology*, *European Osteosarcoma Intergroup* e *Scandinavian Sarcoma Group*, num total de 17 países e com uma população de quase 600 000 000 indivíduos(50, 84). O primeiro estudo, EURAMOS-1, pretendia abordar diferentes opções de tratamento, de acordo com a resposta histológica, tendo recrutado cerca de 2260 doentes(84). Num dos ramos do estudo, procurava-se determinar se a adição de ifosfamida em altas doses e etoposido, ao regime de

quimioterapia adjuvante padrão MAP teria um impacto positivo nos resultados dos doentes com má resposta à quimioterapia neoadjuvante MAP. Esta análise revelou que não havia melhoria nos resultados, tendo-se verificado um aumento na toxicidade, com mais doentes a receber menor intensidade de dose e incapazes de completar a terapia(50). O mesmo foi observado noutro estudo, quando a ifosfamida foi adicionada à quimioterapia neoadjuvante com o esquema habitual MAP(85).

Uma meta-análise recente mostrou que a adição de ifosfamida ao regime neoadjuvante não aumentou a resposta histológica à quimioterapia, quando comparada a regimes sem ifosfamida, nem teve efeito significativo na sobrevivência. Porém, estes resultados devem ser interpretados com cuidado, tendo em conta a limitação da amostra(73).

Atualmente, não são conhecidas intervenções terapêuticas capazes de melhorar o prognóstico dos doentes com uma má resposta histológica à quimioterapia(16). Posto isto, apesar da avaliação da resposta histológica fornecer informação prognóstica, esta talvez não deva ser usada como guia para decidir a quimioterapia adjuvante(50).

A ifosfamida é uma opção terapêutica nas recidivas ou na doença refratária(50). Porém, também pode ser empregue com o objetivo de diminuir a dose cumulativa de outros agentes, como a doxorrubicina(16).

A doxorrubicina causa toxicidades comuns, como mielossupressão, náuseas, alopecia e risco de infeção. A eficácia é dose-dependente, mas a sua cardiotoxicidade acumulativa com a dose impede usos de doses superiores a 450-600 mg/m² (observada insuficiência cardíaca clínica em 3,3% e 8,7% dos doentes, respetivamente)(86). A partir de 300 mg/m², deve ser avaliada a função cardíaca, regularmente. Vários agentes – dexrazoxano, bloqueadores-beta, inibidores da angiotensina, estatinas e antagonistas da aldosterona – têm mostrado potencial cardioprotetor em doentes expostos às antraciclinas(87-99). O efeito cardioprotetor de muitos destes agentes tem sido demonstrado em laboratório, contudo, para a maioria destes, não tem sido provado serem cardioprotetores da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do cancro(88).

Apesar de vários estudos mostrarem que o dexrazoxano reduz significativamente a cardiotoxicidade relacionada com as antraciclinas, o seu uso não tem sido muito adotado e é recomendado como cardioprotetor pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) apenas para doentes com cancro da mama metastizado que já receberam uma dose acumulativa superior a 300 mg/m² de doxorrubicina(100). Isto pode ser explicado pela suspeita – nunca confirmada – da interferência com a eficácia das antraciclinas, ocorrência de neoplasias secundárias, ou seu efeito aditivo na mielossupressão.

Num estudo recente em doentes com osteossarcoma não metastizado, o uso do dexrazoxano permitiu a intensificação da dose acumulativa da doxorubicina até 600 mg/m² sem aumento do risco de cardiotoxicidade, e não perturbou a resposta do tumor avaliada pelo grau de necrose tumoral nem aumentou o risco de neoplasias secundárias(99). Contudo, são necessários estudos adicionais para determinar se existe benefício em escalar a dose acumulativa de doxorubicina no tratamento do osteossarcoma.

O papel do HDMTX, no tratamento do osteossarcoma, ainda não está claramente esclarecido(56, 57, 75, 101). Por outro lado, o HDMTX tem toxicidade significativa, requerendo monitorização farmacológica complexa e resgate com doses de leucovorina ajustadas ao nível sérico do MTX(102, 103).

O estudo multi-institucional OS91 coordenado pelo *St. Jude Children's Research Hospital* mostrou que o tratamento da doença localizada com carboplatina, ifosfamida, doxorubicina e HDMTX obteve resultados comparáveis ao regime baseado na cisplatina e causou menos toxicidade(104). Este mesmo grupo no estudo OS99 avaliou a eficácia do carboplatina, ifosfamida, e doxorubicina sem HDMTX em doentes com osteossarcoma localizado e diagnosticados de novo. Nos 72 doentes do estudo OS99 a SLE e a SG estimadas aos 5 anos não foram significativamente diferentes no estudo OS99 comparadas com as do OS91 (SLE 66,7% vs 66,0% e SG 78,9% vs 74,5% respetivamente)(51, 105).

A combinação carboplatina, ifosfamida, e doxorubicina pode ser uma alternativa aos esquemas padrão que incluem cisplatina e HDMTX, pois não só permite evitar a toxicidade do MTX(105), como a mielossupressão, mucosite, fibrose hepática e pneumonite aguda(87); como o uso da carboplatina causa menor nefrotoxicidade e ototoxicidade que a cisplatina. Por contrapartida, o uso de ifosfamida leva a maior risco de perda de eletrólitos urinários, infertilidade e cistite hemorrágica(104-106).

A cistite hemorrágica da ifosfamida pode ser minimizada por uma boa hidratação e coadministração de mesna(87, 107).

Dada a elevada toxicidade hematológica da maioria dos esquemas de quimioterapia usados no tratamento do osteossarcoma, e o impacto negativo da redução de intensidade de dose, a quimioterapia deve incluir suporte apropriado de fatores de crescimento hematopoético(18, 108-110).

Persistem dúvidas na comunidade científica de qual a melhor estratégia para doentes cuja doença tem má resposta (tumor viável superior a 10% na peça operatória) à quimioterapia

neoadjuvante. Tentativas para melhorar o prognóstico destes doentes, modificando a quimioterapia adjuvante, não têm sido bem-sucedidas(55, 85, 111-113).

A imunoterapia no tratamento do osteossarcoma, tem sido investigada principalmente com interferão e a mifamurtida (muramil tripéptido fosfatidiletanolamina – MTP-PE).

Um ensaio randomizado, do grupo EURAMOS (ensaio EURAMOS-1), avaliou se a terapêutica de manutenção com interferão alfa-2b peguilado (PegIFN alfa-2b), associada à quimioterapia adjuvante com esquema MAP, melhora o prognóstico dos doentes com boa resposta à quimioterapia pré-operatória. Os resultados preliminares deste estudo mostram que o prognóstico não melhorou com o PegIFN alfa-2b de manutenção, contudo, uma proporção significativa de doentes não recebeu a dose planeada por não iniciar ou terminar prematuramente o tratamento com PegIFN alfa-2b, o que dificulta a interpretação dos dados(114). Observaram-se significativas toxicidades hematológicas e cardíaca, sendo que para esta última não se pode excluir a contribuição da doxorubicina.

A mifamurtida, associada à quimioterapia, foi investigada em doentes com osteossarcoma(57, 101, 114, 115). A adição da MTP-PE à quimioterapia foi associada com melhoramento estatisticamente significativo na SG aos 6 anos (70% para 78%) e uma tendência para melhor SLE em doentes com osteossarcoma ressecável não metastizado(57), contudo o melhoramento não foi estatisticamente diferente na doença metastizada(115). A mifamurtida foi aprovada na Europa pela *European Medicine Agency* (EMA), em doentes com <30 anos com osteossarcoma localizado e completamente ressecado, contudo ainda não foi aprovado nos EUA pela *Food and Drug Administration* (FDA). Persiste alguma discordância quanto ao seu uso, devido a falhas no único ensaio clínico publicado. Em Portugal o INFARMED não deferiu a sua utilização, tendo por base as diversas insuficiências metodológicas do estudo que podem ter enviesado os resultados da SG(116).

Um assunto ainda em debate no tratamento do osteossarcoma é a intensificação das doses de quimioterapia(117), não se tendo ainda determinado as doses mais apropriadas(118). Em recentes meta-análises, da comparação de doses elevadas com as padrão, não se verificaram diferenças significativas nas taxas de sobrevivência e salvamento de membro(117-119).

A segurança e eficácia da terapêutica em altas doses com suporte de *stem cells* (HDT/SCT) tem sido investigada em doentes com osteossarcoma avançado, metastizado ou recidivado(120, 121). São necessários mais estudos prospetivos randomizados para avaliar a eficácia desta abordagem.

Doença metastática e recidiva

O osteossarcoma metastiza por via hematogénica, sendo o pulmão o local mais frequente. Aproximadamente 10% a 20% dos doentes com osteossarcoma apresentam-se inicialmente com doença metastática(122, 123). Estes doentes devem ser tratados com intenção curativa, seguindo os princípios do tratamento da doença localizada, embora os resultados são significativamente piores(9, 123-126).

Num estudo do *Rizzoli Institute*, de 57 doentes com osteossarcoma metastizado à apresentação, tratados com cisplatina, doxorrubicina, HDMTX e ifosfamida, a SLD e a SG aos 2 anos foi de 21% e 55% respetivamente, comparada com 75% e 94% em doentes com doença não metastizada, tratados com o mesmo protocolo(126). A ifosfamida em altas doses mais etoposido foi investigada num estudo em fases II/III de 43 doentes com HGO metastizado, diagnosticados de novo, revelando uma resposta de 59%, mas com toxicidade considerável(127).

O prognóstico depende do número de metástases e da ressecção cirúrgica completa de todas as lesões detetáveis(16, 18, 122). Nos casos em que as lesões metastáticas podem ser completamente ressecadas, o prognóstico é idêntico ao dos doentes com doença localizada(9, 128). Cerca de 25% de todos os doentes com osteossarcoma com metástases primárias e mais de 40% dos que obtêm uma remissão cirúrgica completa tornam-se sobreviventes a longo prazo. Doentes com metástases pulmonares unilaterais e em menor número têm melhor prognóstico, quando tratadas com quimioterapia agressiva e ressecção cirúrgica completa, com taxas de SLD aos 2 anos de 78% e 28% respetivamente, para doentes com apenas uma ou duas versus três ou mais lesões(125, 129-131). Sempre que possível, as lesões metastáticas devem ser excisadas no mesmo procedimento cirúrgico do tumor primário a fim de iniciar a quimioterapia adjuvante, o mais breve possível. Se o envolvimento for muito extenso, deve-se proceder à ressecção em dois tempos cirúrgicos, com um intervalo de 3-4 semanas entre estes(36).

Na doença metastática irressecável, o tratamento inclui quimioterapia e/ou radioterapia seguido de ressecção cirúrgica do tumor primário para controlo local, se ressecável(18).

Cerca de 30% dos doentes com doença localizada e 80% dos que se apresentam com metástases e entram em remissão, recidivam. Destas recidivas, 90% são metástases pulmonares, e ocorrem geralmente nos primeiros dois a três anos, e muito raramente após os cinco anos(51). O tratamento do osteossarcoma recorrente deve entrar em conta com o tempo para a primeira recidiva, número de metástases, local das metástases e ressecabilidade

completa de toda a doença, pois são fatores de prognóstico(128, 131-136), Doentes com doença não ressecável e com segunda ou terceira recorrência têm mau prognóstico.

O tratamento do osteossarcoma recorrente é primariamente cirúrgico. A remoção completa de todas as metástases deve ser tentada, pois a doença não ressecável é quase sempre fatal, enquanto mais de um terço dos doentes em segunda remissão cirúrgica completa sobrevivem mais de 5 anos(137).

Apesar de estar bem estabelecida a importância da ressecção cirúrgica completa das metástases pulmonares, permanecem dúvidas em relação ao número de lesões e ao tempo decorrido até à recidiva. Mesmo doentes com múltiplas recorrências ou múltiplas lesões metastáticas podem ser curados, desde que toda a doença seja ressecável, e toracotomias repetidas podem ser necessárias(137).

Na recidiva local, o tamanho da recidiva (<5cm)(138), bem como a ausência de metástases e o tempo até ao diagnóstico da recidiva (recidivas tardias com melhor prognóstico) são fatores de prognóstico(134, 138). Uma boa resposta histológica à quimioterapia neoadjuvante tem valor prognóstico positivo independente, para a sobrevivência após recidiva de osteossarcoma(139).

O papel da quimioterapia de segunda linha no osteossarcoma recorrente está muito menos bem definido do que a cirurgia e não há regimes padrão aceites. O tratamento de escolha deve entrar em conta com o intervalo livre de doença e geralmente inclui etoposido com ifosfamida ou ciclofosfamida \pm carboplatina(140-142). Outras possibilidades são a gemcitabina e docetaxel, a ciclofosfamida e topotecano ou gemcitabina, ifosfamida, carboplatina, etoposido ou sorafenib(128, 137, 143-146). O sorafenib, um inibidor multikinase, mostrou inibir o crescimento e a metastização em várias linhagens de células de osteossarcoma, bem como atividade antitumoral em doentes com recidiva não ressecável. Num estudo recente, não-randomizado, a combinação sorafenib – everolimus (inibidor da via mTOR, potenciador da eficácia do sorafenib) mostrou alguma atividade antitumoral, todavia não suficiente para continuar a fase seguinte do ensaio clínico. Os doentes com sobreexpressão de P-ERK1/2 e P-RPS6 foram os que mais beneficiaram desta combinação de agentes, pelo que se pode justificar futuros estudos destes agentes, no osteossarcoma(13).

Em geral, apesar do tratamento de segunda linha, o prognóstico da doença recorrente tem permanecido mau, com sobrevida a longo prazo de menos de 20%. Sempre que possível os doentes devem ser convidados a participarem em ensaio clínico(87).

Os radioisótopos conjugados, como o samário-153, permitem que altas doses de radiação atuem no local específico através do uso de mecanismos do metabolismo ósseo(147-151). O samário-153 assim como os bifosfonatos, têm papel na palição de dor, em doentes com metástases ósseas(148, 152).

O desconhecimento dos mecanismos moleculares que controlam a metastização traduz a falta de progresso no tratamento do osteossarcoma metastizado.

Alguns estudos reportaram a potencial importância do eixo *urokinase plasminogen activator* (uPA) e o seu recetor (uPAR) no fenótipo invasivo ou metastático do osteossarcoma. Um estudo mostrou que a ativação seletiva desse eixo, por via autócrina nas células de osteossarcoma, promove a conversão de um fenótipo não-metastático para metastático(153). Além disso, as células do estroma ao expressarem/segregarem constitutivamente uPA, estimulam de forma parácrina, a migração das células metastáticas do osteossarcoma. Contudo, ainda permanece desconhecida a base genética/molecular da ativação desse eixo. Porém, a inibição deste eixo através de um agente farmacológico seletivo mostrou reduzir significativamente as metástases pulmonares, num modelo pré-clínico de osteossarcoma(153).

A metastização é um processo complexo, em que a angiogénese desempenha um papel crucial. Esta última é importante no desenvolvimento e progressão do osteossarcoma, visto que este é um tumor bastante hipervascular.

Recentemente observou-se, em doentes com cancro da mama, que uma expressão aumentada do gene *Trps1* induzia a angiogénese, a partir da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Um estudo pioneiro, na área do osteossarcoma, mostrou que os tumores com maior expressão de *Trps1* tinham maior densidade microvascular, maior potencial de invasão e menor SG e SLD quando comparado com o grupo *Trps1* negativo. O *Trps1* pode, no futuro, ter potencial clínico como um marcador prognóstico e ser um alvo para um novo agente terapêutico anti-angiogénese(154).

Novas terapias dirigidas ao alvo e imunológicas estão atualmente sob investigação(87).

Os doentes com doença progressiva ou recidiva após terapêutica de segunda linha devem ser tratados com ressecção, radioterapia paliativa, ou melhores cuidados de suporte.

Fatores de Prognóstico

A boa resposta à quimioterapia neoadjuvante (necrose >90%) tem-se mostrado mais preditiva de sobrevivência do que qualquer regime específico de quimioterapia adjuvante(82). Doentes

com boa resposta apresentam taxas de SLD de 70-80%, enquanto os com má resposta apresentam taxas de 40-50%(16).

Um estudo recente confirmou uma vez mais que a resposta histológica à quimioterapia é um fator de prognóstico importante, traduzindo-se em melhores taxas de sobrevivência(119). No entanto não encontrou associação entre a intensidade de dose, e a resposta histológica ou o risco de recidiva, ou seja, a resposta histológica é prognóstica, mas não preditiva. A biologia intrínseca do tumor pode ser a responsável pela boa resposta à quimioterapia e não estar tão relacionada com a escolha dos agentes quimioterápicos. A descoberta de fatores preditivos de resposta poderá determinar quais os tumores que irão responder favoravelmente à quimioterapia com doses mais baixas, permitindo diminuir a toxicidade, sem prejudicar a sobrevivência(119).

Vários estudos têm demonstrado que um atraso médio superior a 20 dias para reiniciar a quimioterapia pós-cirurgia, está associado a maior risco de recidiva e morte(51).

A doença metastática ao diagnóstico é o principal fator de pior prognóstico, na apresentação inicial. Do mesmo modo, doentes idosos (≥ 60 anos), localizações axiais, tumores de grandes dimensões (≥ 10 cm), sexo masculino(155) e margens cirúrgicas positivas são também fatores associados a pior prognóstico(51).

Em doentes com mais de 40 anos, o seu pior prognóstico parece estar associado a uma maior frequência de tumores axiais, bem como de metástases ao diagnóstico e menor tolerância às doses elevadas de quimioterapia(51).

O valor prognóstico da DHL foi avaliado numa meta-análise recente, tendo-se observado que doentes com valores elevados de DHL têm pior prognóstico em termos de SG quando comparados a doentes com valores normais(156).

Continua a existir alguma controvérsia em relação a alguns fatores de prognóstico. Por exemplo, num estudo retrospectivo, multicêntrico, com 240 doentes, o sexo masculino, os valores elevados de FA e DHL, a presença de metástases ao diagnóstico, margens positivas após cirurgia primária e a má resposta histológica à quimioterapia neoadjuvante estavam associados a um efeito negativo na SG. Contudo, a idade do doente, o tamanho do tumor e a sua localização não mostraram afetar a sobrevivência(157).

A questão da influência do sexo no prognóstico do tratamento do osteossarcoma, também é um assunto de discussão, sendo que nalguns estudos o sexo feminino apresenta melhores resultados e noutros não há diferença significativa. Resultados de uma meta-análise sugerem

que o sexo feminino tem maior sobrevivência, tendo maior efeito nos adolescentes do que na idade adulta(158).

A fratura patológica está associada, similarmente, a pior prognóstico, de acordo com uma recente meta-análise(159). Apesar disto, a amputação não é indicação absoluta, já que as taxas de recidiva local são semelhantes às obtidas com CCM, precedida de quimioterapia neoadjuvante(160).

Recentemente, um estudo mostrou que um índice de massa corporal (IMC) elevado ao diagnóstico em doentes com osteossarcoma estava associado a uma menor SG, quando comparado com doentes com IMC normal(161).

Apesar do prognóstico reservado da doença recidivada, quanto mais cedo esta for diagnosticada e iniciado o tratamento, maiores as probabilidades de êxito. Os doentes com HGO, após término do tratamento, devem ser vigiados a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, cada 4 meses no terceiro ano, de 6 em 6 meses nos 4 e 5 anos, e depois anual, sendo que metástases tardias, recidivas locais e complicações relacionadas com o tratamento, podem ocorrer mais de 10 anos após o diagnóstico, embora sejam raras(18). Durante a vigilância deve ser feito exame físico e meio de imagem do local do tumor para despiste de recidiva local, imagiologia do tórax para avaliação de metástases pulmonares e outros meios de imagem de acordo com a clínica, assim como avaliação funcional e saúde geral(28).

Futuro

Praticamente não tem havido progressos na quimioterapia do osteossarcoma desde a década de 1980, apesar dos enormes esforços, tendo a sobrevida atingido um planalto(162, 163). A falta de incremento na taxa de sobrevivência, nos últimos anos, forçou a procura de novos agentes terapêuticos(24).

O único novo agente com algum impacto na sobrevida nos últimos anos foi a mifamurtida. Dados alguns achados controversos, aguardam-se mais dados de ensaios em curso fora dos EUA.

A eficácia do regime MAP versus MAPI e mifamurtida, está a ser investigada, tendo por base a expressão de ABCB1, uma proteína que confere multirresistência à célula cancerígena(24).

A eribulina, um novo inibidor de microtúbulos, tem mostrado ser um fármaco promissor em muitos tumores sólidos pediátricos. Atualmente está a ser investigada em doentes com osteossarcoma refratário ou em recidiva(50). Assim como um ensaio clínico com denosumab, um anticorpo monoclonal anti-RANKL (*receptor activator of nuclear factor κ B ligand*), que

parece bloquear o crescimento tumoral, através de várias vias de determinadas células-alvo(50).

Relativamente à metastização pulmonar, estão em curso várias investigações, como o pazopanib, um inibidor multikinase que pode limitar a resistência das células e a administração inalatória tanto de interleucina-2 (IL-2)(164) como de cisplatina(24).

No tratamento do osteossarcoma recidivado ou metastático, está sob investigação o rádio-223, que em estudos prévios, mostrou atividade contra metástases ósseas e baixa toxicidade, em doentes com cancro da próstata(165).

Esforços atuais na biologia translacional nos osteossarcomas estão focados em identificar vias no desenvolvimento normal do osso que podem ser moduladas, marcadores específicos nas células do osteossarcoma que podem ser alvo para terapêuticas dirigidas, defesas imunes naturais que podem ser estimuladas contra células alvo do osteossarcoma, mecanismos de resistência a drogas no osteossarcoma que podem ser bloqueados, e maneiras de reduzir a toxicidade associada com as atuais quimioterapias padrão(166, 167).

A análise computacional de imagens de patologia (*Pathomics*), tem vindo a ganhar espaço na investigação do cancro, sendo uma ferramenta poderosa que permite explorar a complexidade de inúmeras coleções de células tumorais heterogêneas(168).

Muitos avanços têm sido feitos nas opções de reconstrução para doentes submetidos a CCM e no *design* de prótese para doentes submetidos a amputação ou *rotationplasty*, mas há poucas dúvidas que estes membros operados têm um grande efeito na função e qualidade de vida dos doentes(169). Esforços atuais em engenharia de tecidos para construir ossos, articulações, e músculos que funcionam mais normalmente, fornecem esperança de melhoramento, mas ainda estão na sua infância. A definição de margens apropriadas baseadas na resposta individual do tumor à quimioterapia neoadjuvante, serão importantes, assim como o desenvolvimento de instrumentos válidos e úteis para avaliar a função e a qualidade de vida.

Para atingir estes fins, é crucial a colaboração internacional e a participação dos doentes em estudos clínicos, assim como o trabalho conjunto de oncologistas, cirurgiões e investigadores das ciências básicas e clínicas.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, caucasiana, 12 anos, com antecedentes pessoais de asma, sem história familiar neoplásica relevante. Em julho de 2003 inicia dor insidiosa no ombro direito.

Em outubro do mesmo ano, por persistência da dor, realiza RX do úmero que evidenciou lesão destrutiva da metáfise proximal do úmero direito (lesão predominantemente blástica e mal definida).

A RM do membro mostrou volumosa formação tumoral com componente de tecido moles infiltrante, com um diâmetro máximo de 9cm, sem atingimento da superfície articular e sem lesões *skip*. A TC-TAP de estadiamento não revelou lesões metastáticas. A cintilografia óssea mostrou lesão única captante do radiofármaco no 1/3 superior do úmero direito. A biópsia por agulha cilíndrica confirmou osteossarcoma convencional osteoblástico com alguns focos condroblásticos.

Estadio clínico TNM (AJCC – 7ª edição, 2010) – T2 N0 M0 G3 - IIB

Em consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar foi proposto quimioterapia neoadjuvante com MAPI, que iniciou a 25 de novembro de 2003. No dia 13 de maio de 2004, 23 dias após completar a quimioterapia neoadjuvante, foi submetida a cirurgia de ressecção alargada e reconstrução com prótese Delta®. Após a cirurgia foi programado plano de reabilitação física.

O exame anatomopatológico da peça operatória mostrou osteossarcoma no segmento de úmero proximal, em localização intra e extra-óssea, com ninhos cartilagíneos, e com necrose tumoral superior a 90%. Periféricamente toda a massa tumoral estava envolvida por faixa de tecido fibroadiposo e muscular esquelético, sem células neoplásicas.

No dia 7 de junho de 2004, 25 dias após a cirurgia iniciou quimioterapia adjuvante, com o mesmo protocolo (MAPI). Terminou a quimioterapia adjuvante no dia 3 de dezembro 2004. Teve toxicidade hematológica e hepática grau 2-3 com a quimioterapia que foram controláveis, sem redução de doses e com necessidade de um adiamento de apenas 10 dias, num dos ciclos, por anemia.

Em dezembro de 2004 passou a plano regular de seguimento. Presentemente com 11 anos de vigilância clínica não apresenta evidência de doença oncológica e apresenta como única seqüela dos tratamentos limitação da abdução do ombro direito.

Discussão

O osteossarcoma é o tumor ósseo mais frequente em crianças, adolescentes e adultos jovens.

O tratamento desta patologia evoluiu muito nos últimos 40 anos. Inicialmente, o tratamento consistia em cirurgia ablativa que era associada com grande morbidade e com apenas uma pequena probabilidade de sobrevida a longo prazo. O reconhecimento e a compreensão da presença de doença micrometastática, junto com a introdução da quimioterapia e

procedimentos cirúrgicos complexos levaram a enormes progressos na cura de uma grande proporção dos doentes ao mesmo tempo que obtinha melhor qualidade de vida. Contudo, o grande progresso que se viu nos anos 1970 e no início dos de 1980 estagnou desde então.

O preço da procura de cura é exceccionalmente alto porque os doentes recebem regimes de quimioterapia especialmente complexos e tóxicos, mais cirurgia incapacitante. O único novo tratamento que emergiu mais recentemente foi a mifamurtida (MTP-PE), ainda controverso.

Embora muitos estudos têm sido realizados no osteossarcoma, são muitas vezes não randomizados ou, se randomizados, têm um longo período de recrutamento.

A introdução da quimioterapia levou a melhoramentos dramáticos no prognóstico em doentes com osteossarcoma localizado e as taxas de sobrevida a longo prazo melhoraram de menos de 20% para 65% a 70% após o advento dos regimes de quimioterapia multiagentes. Controvérsia com respeito à combinação ideal de agentes de quimioterapia surgiu no último quarto do século 20 por causa de dados contraditórios e muitas vezes não randomizados. Contudo, grandes estudos de grupos cooperativos e colaboração internacional têm demonstrado que os regimes mais efetivos incluem a combinação MAP. A introdução de agentes biológicos tais como a MTP-PE e o uso de agentes citostáticos adicionais tais como a ifosfamida não tem melhorado definitivamente a sobrevida dos doentes com osteossarcomas.

É agora claro que novos avanços na terapêutica do osteossarcoma, antes de se focar em quimioterápicos em doses maximamente toleráveis, necessitam de explorar a compreensão da biologia do tumor, tanto nas vias de sinal dentro das próprias células como na interação entre as células do cancro e o seu ambiente.

Os novos ensaios clínicos no tratamento do osteossarcoma necessitam ser apoiados em excelente evidencia pré-clínica(170), de tal maneira que possamos evitar apressarmo-nos em ensaios grandes e caros, geralmente em doentes jovens, que não resultam em nenhuma melhoria no prognóstico e expõe o doente a toxicidade desnecessária(171). Contudo, o que não deve impedir o progresso é um esforço mal orientado de “proteger os doentes do risco” de testar terapêuticas dirigidas, onde há bases sólidas para a avaliação.

A investigação atual concentra-se na compreensão da complexa biologia do osteossarcoma e identificação de novos agentes que têm a maior hipótese de sucesso quando a eficácia é avaliada. Estes esforços têm aumentado com iniciativas colaborativas tais como a PPTP (*Pediatric Preclinical Testing Program*), TARGET, e EURAMOS(50). Usando um novo esquema de priorização(50, 170) para identificar os agentes que se pensa ter o maior racional

para testar a eficácia é esperado melhorar os recursos e permitir um progresso mais eficiente nos avanços terapêuticos. A colaboração internacional através de grupos como o EURAMOS será crítica para o futuro desenho dos ensaios clínicos de tal maneira que o recrutamento rápido e eficiente pode ocorrer ao eliminar a redundância e consolidar esforços para melhorar o prognóstico desta doença rara. Ensaios clínicos atualmente abertos e futuros avaliarão as novas terapêuticas e aumentarão a esperança de navegarmos com sucesso através do labirinto e aumentarão a sobrevida que tem sido tão ilusiva no passado.

Esta revisão é ilustrada com um caso clínico típico de HGO. Mostra os desafios da apresentação inespecífica de uma doença potencialmente fatal, geralmente numa idade muito jovem, necessidade de investigação célere, estadiamento rápido e completo, decisão terapêutica multidisciplinar, colaboração apertada entre as várias especialidades (cirurgião ortopédico, oncologista, médicos de imagiologia, anatomia patológica, laboratório e reabilitação) para que os tempos e as decisões terapêuticas estejam de acordo com o estado atual da arte de tratamento desta doença.

Jovem de 12 anos cuja apresentação com dor inespecífica no ombro direito leva a um atraso de 3 meses no início da investigação. A investigação com RX leva imediatamente à suspeita de neoplasia e a biópsia cilíndrica confirma o diagnóstico de HGO. A avaliação local com RM, e estadiamento com TC-TAP e cintilografia óssea permitem estadiar clinicamente o osteossarcoma como T2N0M0G3-Estadio IIB.

Em consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar foi decidido iniciar tratamento com quimioterapia neoadjuvante seguida de reavaliação com meio de imagem e CCM e novamente quimioterapia adjuvante. Na quimioterapia optou-se por juntar a ifosfamida à terapêutica padrão MAP (MAPI), pois era um dos esquemas mais aceites na altura e ainda não haviam resultados do estudo EURAMOS-1(50) e meta-análises de outros estudos(73) que vieram mostrar que a ifosfamida não aumenta a eficácia e aumenta a toxicidade nomeadamente renal. A doente suportou relativamente bem a quimioterapia com toxicidades esperadas para este tipo de quimioterapia, nomeadamente toxicidade hematológica, hepática, mucosite, náuseas e alopecia. Com hidratação adequada, antieméticos, fatores de crescimento hematopoiéticos e monitorização dos níveis séricos do metotrexato com regaste de leucovorina, foi possível manter a intensidade de dose a 100% de todos os quimioterápicos.

Fez CCM com excisão alargada e reconstrução com prótese, sem intercorrências. Teve uma boa resposta à quimioterapia neoadjuvante, com grau de necrose tumoral >90% e as margens estavam livres de tumor, que são indicadores de bom prognóstico. Fez quimioterapia adjuvante com o mesmo protocolo.

Com um plano de recuperação física e um seguimento de 11 anos, está livre de doença, tendo ficado como única sequela uma limitação ligeira da abdução do braço direito.

Referências Bibliográficas

1. Children's Oncology Group., SEER Program (National Cancer Institute (U.S.)). Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age : including SEER incidence and survival, 1975-2000. Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2006. x, 205 p. p.
2. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115(7):1531-43.
3. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:3-13.
4. Duong L, Richardson L. Descriptive Epidemiology of Malignant Primary Osteosarcoma Using Population-based Registries, United States, 1999-2008. *J Registry Manag*. 2013;40(2):6.
5. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;125(1):229-34.
6. Whelan J, McTiernan A, Cooper N, Wong YK, Francis M, Vernon S, et al. Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979-2007. *Int J Cancer*. 2012;131(4):E508-17.
7. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-95.
8. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii320-5.
9. ESMO. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii113-23.
10. Sun B, Wang F, Li M, Yang M. Identifications of genetic differences between metastatic and nonmetastatic osteosarcoma samples based on bioinformatics analysis. *Medical Oncology*. 2015;32(153).
11. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
12. Anfinson KP, Devesa SS, Bray F, Troisi R, Jonasdottir TJ, Bruland OS, et al. Age-period-cohort analysis of primary bone cancer incidence rates in the United States (1976-2005). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1770-7.

13. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):98-107.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
15. Ottaviani G, Jaffe N. The etiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:15-32.
16. Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, et al. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood: 8 ed. Elsevier; 2015.
17. Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: basic science and clinical implications. *Orthop Clin North Am*. 2006;37(1):1-7.
18. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bone Cancer. V 2.2016. 2016.
19. Calvert GT, Randall RL, Jones KB, Cannon-Albright L, Lessnick S, Schiffman JD. At-risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. *Sarcoma*. 2012;2012:152382.
20. Rainusso N, Wang LL, Yustein JT. The adolescent and young adult with cancer: state of the art - bone tumors. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(4):296-307.
21. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2006;21 Suppl 2:P58-63.
22. Chen X, Bahrami A, Pappo A, Easton J, Dalton J, Hedlund E, et al. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. *Cell Rep*. 2014;7(1):104-12.
23. Savage SA, Mirabello L, Wang Z, Gastier-Foster JM, Gorlick R, Khanna C, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for osteosarcoma. *Nat Genet*. 2013;45(7):799-803.
24. Botter S, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Current Opinion in Pharmacology*. 2014;16:15–23.
25. National Cancer Institute Office of Cancer Genomics: TARGET: Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments. <https://ocg.cancer.gov/target>.
26. Taheriazam A, Bahador R, Karbasy S, et al. Down-regulation of microRNA-26a and up-regulation of microRNA-27a contributes to aggressive progression of human osteosarcoma. *Diagnostic Pathology*. 2015;10:166.
27. Sampson VB, Yoo S, Kumar A, Vetter NS, Kolb EA. MicroRNAs and Potential Targets in Osteosarcoma: Review. *Front Pediatr*. 2015;3:69.
28. Mavrogenis AF, Angelini A, Vottis C, Palmerini E, Rimondi E, Rossi G, et al. State-of-the-art approach for bone sarcomas. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015;25(1):5-15.

29. Bölling T, Hardes J, Dirksen U. Management of Bone Tumours in Paediatric Oncology. *Clinical Oncology*. 2013;25(1):19-26.
30. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75(9):1276-81.
31. Heck RK, Jr., Peabody TD, Simon MA. Staging of primary malignancies of bone. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(6):366-75.
32. Kumar J, Seith A, Kumar A, Sharma R, Bakhshi S, Kumar R, et al. Whole-body MR imaging with the use of parallel imaging for detection of skeletal metastases in pediatric patients with small-cell neoplasms: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET/CT. *Pediatr Radiol*. 2008;38(9):953-62.
33. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(1):229-36.
34. Hawkins DS, Conrad EU, 3rd, Butrynski JE, Schuetze SM, Eary JF. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. *Cancer*. 2009;115(15):3519-25.
35. Volker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schonberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5435-41.
36. Redondo A, Cruz J, Lopez-Pousa A, Barón F. SEOM clinical guidelines for the treatment of osteosarcoma in adults-2013. *Clinical and Translational Oncology*. 2013;15:1037-43.
37. Liu PT, Valadez SD, Chivers FS, Roberts CC, Beauchamp CP. Anatomically based guidelines for core needle biopsy of bone tumors: implications for limb-sparing surgery. *Radiographics*. 2007;27(1):189-205; discussion 6.
38. Huang AJ, Kattapuram SV. Musculoskeletal neoplasms: biopsy and intervention. *Radiol Clin North Am*. 2011;49(6):1287-305, vii.
39. Ashford RU, McCarthy SW, Scolyer RA, Bonar SF, Karim RZ, Stalley PD. Surgical biopsy with intra-operative frozen section. An accurate and cost-effective method for diagnosis of musculoskeletal sarcomas. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(9):1207-11.
40. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(5):644-9.
41. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer*. 2000;89(12):2677-86.

42. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, Kunisada T, Yoshida A, Yanai H, et al. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol*. 2006;94(1):21-7.
43. Adams SC, Potter BK, Pitcher DJ, Temple HT. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(10):2774-80.
44. Yang YJ, Damron TA. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(7):759-64.
45. Layfield LJ, Schmidt RL, Sangle N, Crim JR. Diagnostic accuracy and clinical utility of biopsy in musculoskeletal lesions: a comparison of fine-needle aspiration, core, and open biopsy techniques. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(6):476-86.
46. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(5):656-63.
47. Edge SB, Byrd DR, Compton C, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual (ed 7th). 2010.
48. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop Relat Res*. 2003(415):4-18.
49. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(4):555-81.
50. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3029-35.
51. Luetke A, Meyers P, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment – Where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treatment Reviews*. 2014;40(4):523–32
52. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco J, Baker A, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res*. 1991(270):8-14.
53. Bielack SS, Machatschek JN, Flege S, Jurgens H. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(6):1243-56.
54. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1574-80.
55. Smeland S, Bruland OS, Hjorth L, Brosjo O, Bjerkehagen B, Osterlundh G, et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma: 63 patients with a minimum follow-up of 4 years. *Acta Orthop*. 2011;82(2):211-6.

56. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, Nooij M, Spooner D, Bramwell VH, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet*. 1997;350(9082):911-7.
57. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):633-8.
58. Grimer RJ, Bielack S, Flege S, Cannon SR, Foleas G, Andreeff I, et al. Periosteal osteosarcoma--a European review of outcome. *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2806-11.
59. Cesari M, Alberghini M, Vanel D, Palmerini E, Staals EL, Longhi A, et al. Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience. *Cancer*. 2011;117(8):1731-5.
60. Bacci G, Ferrari S, Lari S, Mercuri M, Donati D, Longhi A, et al. Osteosarcoma of the limb. AMPUTATION OR LIMB SALVAGE IN PATIENTS TREATED BY NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY. 2002;84-B(1):88-92.
61. Mavrogenis AF, Abati CN, Romagnoli C, Ruggieri P. Similar Survival but Better Function for Patients after Limb Salvage versus Amputation for Distal Tibia Osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2012;470(6):1735-48.
62. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2699-705.
63. Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, Benjamin RS, Sturgis EM. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. *Cancer*. 2009;115(14):3262-70.
64. Jiang F, Shi Y, Li GJ, Zhou F. A meta-analysis of limb-salvage versus amputation in the treatment of patients with Enneking double dagger U pathologic fracture osteosarcoma. *Indian J Cancer*. 2015;51 Suppl 2:e21-4.
65. Bramer JA, Abudu AA, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? *Eur J Cancer*. 2007;43(13):1944-51.
66. Mei J, Zhu X-Z, Wang Z-Y, Cai X-S. Functional outcomes and quality of life in patients with osteosarcoma treated with amputation versus limb-salvage surgery: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2014;134(11):1507-16.
67. van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol*. 1998;27(2):57-71.

68. Jones K, Ferguson P, Lam B, et al. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy on Image-Directed Planning of Surgical Resection for Distal Femoral Osteosarcoma. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2012;94(15):1399-405.
69. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8845-52.
70. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1999;341(5):342-52.
71. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR, Grimer R, Hogendoorn PC, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(2):112-28.
72. Carrle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop*. 2006;30(6):445-51.
73. Su W, Lai Z, Wu F, Lin Y, Mo Y, Yang Z, et al. Clinical efficacy of preoperative chemotherapy with or without ifosfamide in patients with osteosarcoma of the extremity: meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Oncol*. 2015;32(2):481.
74. Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8(10):705-18.
75. Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, Souhami R, van Oosterom AT, Voute PA, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol*. 1992;10(10):1579-91.
76. Fuchs N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Delling G, Korholz D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol*. 1998;9(8):893-9.
77. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Ruggieri P, Picci P, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol*. 2000;18(24):4016-27.
78. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Longhi A, Mercuri M, Capanna R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer*. 2001;37(16):2030-9.

79. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(10):1030-6.
80. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):776-90.
81. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):76-84.
82. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, Nelson SD, Eckardt JJ, Eilber FC, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer.* 2012;118(23):5888-93.
83. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Ferrari S, Bertoni F, Versari M, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2079-85.
84. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Annals of Oncology.* 2015;26(2):407-14.
85. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G, Tamburini A, Capanna R, Fagioli F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2112-8.
86. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79.
87. Liebner D. The indications and efficacy of conventional chemotherapy in primary and recurrent sarcoma. *Journal of Surgical Oncology.* 2015;11(5):622-31.
88. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016.
89. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81.
90. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after

standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 2005;104(11):2492-8.

91. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessi M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160(3):487 e1-7.

92. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-9.

93. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2258-62.

94. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-10.

95. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):420-6.

96. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62.

97. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988-9.

98. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2384-90.

99. Schwartz CL, Wexler LH, Krailo MD, Teot LA, Devidas M, Steinherz LJ, et al. Intensified Chemotherapy With Dexrazoxane Cardioprotection in Newly Diagnosed Nonmetastatic Osteosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):54-61.

100. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):127-45.

101. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):2004-11.
102. Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C, Tan M, Meyer WH, Panetta JC, et al. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100(8):1724-33.
103. Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*. 1977;297(12):630-4.
104. Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, Rao BN, Parham DM, Marina NM, et al. Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):171-82.
105. Daw NC, Neel MD, Rao BN, Billups CA, Wu J, Jenkins JJ, et al. Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate: results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 trial. *Cancer*. 2011;117(12):2770-8.
106. Janeway KA, Grier HE. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):670-8.
107. Salman D, Swinden J, Barton S, Peron JM, Nabhani-Gebara S. Evaluation of the stability profile of anticancer drugs: A review of Ifosfamide and Mesna regimen for the treatment of metastatic soft tissue sarcoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):86-91.
108. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. Version 1.2016. 2016.
109. Crawford J, Caserta C, Roila F, Group EGW. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v248-51.
110. Weycker D, Li X, Barron R, Wu H, Morrow PK, Xu H, et al. Importance of Risk Factors for Febrile Neutropenia Among Patients Receiving Chemotherapy Regimens Not Classified as High-Risk in Guidelines for Myeloid Growth Factor Use. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):979-86.
111. Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfurst C, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol*. 1988;6(2):329-37.
112. Smeland S, Muller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Bjork O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer*. 2003;39(4):488-94.

113. Venkatramani R, Murray J, Helman L, Meyer W, Hicks MJ, Krance R, et al. Risk-Based Therapy for Localized Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):412-7.
114. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2279-87.
115. Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, Chen Z, Betcher DL, Healey JH, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2009;115(22):5339-48.
116. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR - DCI – Mifamurtida 2012 03 22. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_HOSPITAL/DL_N_195_2006_3_OUT/RELATORIOS_AVALIACAO_PREVIA/PDF/139_mepact_Pareceret_indeferir.pdf.
117. Zhang F, Tang W, Zhang Z, et al. Systematic review of high-dose and standard-dose chemotherapies in the treatment of primary well-differentiated osteosarcoma. *Tumor Biology*. 2014;35(10):10419-27.
118. Wang W, Wang Z, Shen H, et al. Dose-intensive versus dose-control chemotherapy for high-grade osteosarcoma: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(9):1383-90.
119. Kushnir I, Kolander Y, Bickels J, Gortzak Y, Flusser G, Issakov J, et al. Is it important to maintain high-dose intensity chemotherapy in the treatment of adults with osteosarcoma? *Med Oncol*. 2014;31(5):936.
120. Lashkari A, Chow WA, Valdes F, Leong L, Phan V, Twardowski P, et al. Tandem high-dose chemotherapy followed by autologous transplantation in patients with locally advanced or metastatic sarcoma. *Anticancer Res*. 2009;29(8):3281-8.
121. Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A, Ferrari S, Brach del Prever A, Vassallo E, et al. High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2150-6.
122. Kager L, Zoubek A, Potschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2011-8.

123. Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):449-53.
124. Bacci G, Briccoli A, Mercuri M, Ferrari S, Bertoni F, Gasbarrini A, et al. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: long-term results in 44 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother.* 1998;10(1):69-76.
125. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Saeter G, Donati D, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep.* 2000;7(2):339-46.
126. Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Ann Oncol.* 2003;14(7):1126-34.
127. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):426-33.
128. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):710-5.
129. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, McCarville MB, Rao BN, Cain AM, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer.* 2006;106(2):403-12.
130. Meazza C, Scanagatta P. Metastatic osteosarcoma: a challenging multidisciplinary treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(5):543-56.
131. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surg Oncol.* 2010;19(4):193-9.
132. Tabone MD, Kalifa C, Rodary C, Raquin M, Valteau-Couanet D, Lemerle J. Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1994;12(12):2614-20.
133. Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer.* 1995;75(5):1084-93.
134. Buddingh EP, Anninga JK, Versteegh MI, Taminiau AH, Egeler RM, van Rijswijk CS, et al. Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(2):216-21.

135. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, Rao BN, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer*. 2015;112(2):278-82.
136. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Carrle D, Friedel G, Helmke K, et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):557-65.
137. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*. 2005;23(3):559-68.
138. Takeuchi A, Lewis V, Satcher R, et al. What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2014;472(10):3188-95.
139. Gelderblom H, Jinks R, Sydes M, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: Data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *European Journal of Cancer*. 2011;47(6):895-902.
140. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, Tsokos M, Jarosinski P, Forquer R, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol*. 1987;5(8):1191-8.
141. Berger M, Grignani G, Ferrari S, Biasin E, Brach del Prever A, Aliberti S, et al. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer*. 2009;115(13):2980-7.
142. Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, Pein F, Avet-Loiseau H, Berger C, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *Eur J Cancer*. 1997;33(2):232-7.
143. Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, Cheung YK, Anderson B, Davenport V, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(4):338-47.
144. Navid F, Willert JR, McCarville MB, Furman W, Watkins A, Roberts W, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*. 2008;113(2):419-25.
145. Saylor RL, 3rd, Stine KC, Sullivan J, Kepner JL, Wall DA, Bernstein ML, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3463-9.

146. Merimsky O, Meller I, Flusser G, Kollender Y, Issakov J, Weil-Ben-Arush M, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45(2):177-81.
147. Berger M, Grignani G, Giostra A, Ferrari S, Ferraresi V, Tamburini A, et al. 153Samarium-EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1899-905.
148. Gill J, Ahluwalia M, Geller D, et al. New targets and approaches in osteosarcoma. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013;137(1):89-99.
149. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A, Arndt CA, Hartmann LC, Smithson WA, et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):189-96.
150. Loeb DM, Garrett-Mayer E, Hobbs RF, Prideaux AR, Sgouros G, Shokek O, et al. Dose-finding study of 153Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. *Cancer*. 2009;115(11):2514-22.
151. Subbiah V, Anderson P, Rohren E. Alpha Emitter Radium 223 in High-Risk Osteosarcoma: First Clinical Evidence of Response and Blood-Brain Barrier Penetration. *JAMA Oncol*. 2015;1(2):253-5.
152. Arndt CAS, Rose PS, Folpe AL, Laack NN. Common Musculoskeletal Tumors of Childhood and Adolescence. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(5):475-87.
153. Endo-Munoz L, Cai N, Cumming A, et al. Progression of Osteosarcoma from a Non-Metastatic to a Metastatic Phenotype Is Causally Associated with Activation of an Autocrine and Paracrine uPA Axis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0133592.
154. Li Z, Jia M, Wu X, et al. Overexpression of Trps1 contributes to tumor angiogenesis and poor prognosis of human osteosarcoma. *Diagnostic Pathology*. 2015;10:167.
155. Duchman K, Gao Y, Miller B, et al. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database. *Cancer Epidemiology*. 2015;39(4):593-9.
156. Chen J, Sun M, Hua Y, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase level in osteosarcoma: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2014;140(7):1205-10.
157. Durnali A, Alkis N, Cangur S, et al. Prognostic factors for teenage and adult patients with high-grade osteosarcoma: an analysis of 240 patients. *Medical Oncology*. 2013;30(3):624.
158. Collins M, Wilhelm M, Conyers R, et al. Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis. *Journal Of Clinical Oncology*. 2013;31(18):2303-12.

159. Sun L, Li Y, Zhang J, et al. Prognostic value of pathologic fracture in patients with high grade localized osteosarcoma: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Orthopaedic Research*. 2015;33(1):131-9.
160. Salunke A, Chen Y, Tan J, et al. Does a pathological fracture affect the prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities? : a systematic review and meta-analysis. *The Bone & Joint Journal*. 2014;96-B(10):1396-403.
161. Altaf S, Enders F, Jeavons E, Krailo M, Barkauskas DA, Meyers P, et al. High-BMI at diagnosis is associated with inferior survival in patients with osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(12):2042-6.
162. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AH, Hogendoorn PC, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2431-45.
163. Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, Hendifar A, Chawla S, Fedenko A, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma*. 2012;2012:704872.
164. Covalent Data I. Phase I/II Study of Aerosol Interleukin-2 for Pulmonary Metastases 2012. Available from: <https://covalentdata.com/clinical-trial/NCT01590069>.
165. Subbiah V, Rohren E, Huh W, et al. Phase 1 dose escalation trial of intravenous radium 223 dichloride alpha-particle therapy in osteosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15):suppl (May 20 Supplement).
166. Rivera-Valentin RK, Zhu L, Hughes DP. Bone Sarcomas in Pediatrics: Progress in Our Understanding of Tumor Biology and Implications for Therapy. *Paediatr Drugs*. 2015;17(4):257-71.
167. Kansara M, Teng MW, Smyth MJ, Thomas DM. Translational biology of osteosarcoma. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):722-35.
168. Rejniak K, Lloyd M, Reed D, Bui M. Diagnostic assessment of osteosarcoma chemoresistance based on Virtual Clinical Trials. *Medical Hypotheses* 2015;85(3):348–54.
169. Fidler MM, Frobisher C, Guha J, Wong K, Kelly J, Winter DL, et al. Long-term adverse outcomes in survivors of childhood bone sarcoma: the British Childhood Cancer Survivor Study. *Br J Cancer*. 2015;112(12):1857-65.
170. Khanna C, Fan TM, Gorlick R, Helman LJ, Kleinerman ES, Adamson PC, et al. Toward a drug development path that targets metastatic progression in osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(16):4200-9.
171. Ebb D, Meyers P, Grier H, Bernstein M, Gorlick R, Lipshultz SE, et al. Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2545-51.

Anexos

Estadiamento TNM - American Joint Committee on Cancer

Tumor Primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor ≤ 8 cm de maior diâmetro
T2	Tumor > 8 cm de maior diâmetro
T3	Tumores descontínuos no local do tumor primário
Gânglios Linfáticos (N)	
Nx	Gânglios linfáticos não podem ser avaliados
N0	Sem metástases ganglionares regionais
N1	Metástases em gânglios regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases pulmonares
M1b	Metástases em outros locais
Grau Histológico (G)	
Gx	Grau não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado – baixo grau
G2	Moderadamente diferenciado – baixo grau
G3	Pouco diferenciado
G4	Indiferenciado

Tabela 1 – Estadiamento do cancro ósseo da AJCC. Adaptado de(47)

Estadio	T	N	M	G
I-A	T1	N0	M0	G1,2, baixo grau, Gx
I-B	T2	N0	M0	G1,2, baixo grau, Gx
	T3	N0	M0	G1,2, baixo grau, Gx
II-A	T1	N0	M0	G3,4, alto grau, Gx
II-B	T2	N0	M0	G3,4, alto grau, Gx
III	T3	N0	M0	G3,4, alto grau, Gx
IV-A	Qualquer T	N0	M1a	Qualquer G
IV-B	Qualquer T	N1	Qualquer M	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer G

Tabela 2 – Estádios do cancro ósseo da AJCC. Adaptado de(47)

Estadiamento *Musculoskeletal Tumor Society*

Estadio	Grau	Extensão local	Metástases
I-A	Baixo	Intracompartimental	Sem
I-B	Baixo	Extracompartimental	Sem
II-A	Alto	Intracompartimental	Sem
II-B	Alto	Extracompartimental	Sem
III	Qualquer	Qualquer	Metástases Regionais ou à Distância

Tabela 3 – Estadiamento de sarcomas musculoesqueléticos da MSTS. Adaptado de(48)